

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-292753

(43)Date of publication of application : 26.10.1999

(51)Int.Cl.

A61K 7/48

A61K 7/00

A61K 7/06

(21)Application number : 10-117879

(71)Applicant : DOWA YAKUSHOU KK  
SOGO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 14.04.1998

(72)Inventor : HAYASHIDA MOTOHARU  
KOSHIKAWA RYUJI  
MAKINO TATSUYA

### (54) AGENT FOR EXTERNAL USE FOR HEAD SKIN

#### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject agent with a hair growing action, an improving action for cornification abnormality of head skin, a remedying action for dandruff and itch of head skin and a restraining action for (per)oxidation of head skin by including a specific taurine as an active ingredient.

**SOLUTION:** This agent for external use is obtained by including at least one of a taurine and/or its analogue (e.g. N-acetyl-2-sodium aminoethanesulfinate) of the formula

$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{X}$  [X is M, SM or OM (M is H, an alkali metal or alkaline earth metal)] and a

pantolactone and/or its derivative (e.g. lauroyl-D-

pantolactone or lauroyl-DL-pantolactone) pref. having the formula (R is H, an 1-22C alkyl or an acyl) as an active ingredient. A blending amount of the active ingredient is pref. 0.1 to 5.0 wt.% based on the whole amount of the agent for external use. The agent is pref. a hair growing cosmetic.



### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

11.03.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention has further a hair-fostering operation, an improvement operation of the keratosis (dandruff) of the scalp, a pruritus improvement operation of the scalp, and the operation that controls the oxide (fault) of the head sebum also used as the cause of pruritus/dandruff in a detail about head skin external preparations, and relates to the outstanding head skin external preparations with high safety.

[0002]

[Description of the Prior Art] although the detailed onset mechanism of a psoriasis generally has not been solved -- the increment in resting phase hair, and the hair follicle -- contraction of size, reduction of a hair diameter, etc. are pointed out. moreover, withering-izing and the scalp of the vasoganglion of the scalp -- change of connective tissue is also pointed out. Therefore, it is extent by which two or more combination of a circulation accelerator, a cell activator, a sebaceous gland inhibitor, a sterilization anti-inflammatory agent, a moisturizer, the nutrition supplement, etc. is carried out at the charge of hair growing by which current use is carried out. And the present condition is that the matter which showed the hair-growing effectiveness with the powerful hair-fostering effectiveness, depilation prevention effectiveness, etc., and was moreover excellent in safety is not yet developed.

[0003] Furthermore, the present condition is that what should be satisfied also about the outstanding skin external preparations which can prevent / treat the trouble of scalp, such as a dandruff and pruritus, further, and which play truant and also have a /pruritus improvement operation simulataneously is not yet obtained.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In view of the present condition of the above-mentioned technique, this invention is excellent not only in the hair-fostering effectiveness, and depilation prevention / curative effect but prevention/curative effect of a dandruff or pruritus, and it is made in order to newly develop the skin external preparations for moreover applying to the head where safety is high.

[0005]

[Means for Solving the Problem] In order that this invention persons may attain the above-mentioned purpose, as a result of inquiring from every direction, the taurine shown by the following general formula (I) and/or its analog acquired the hair-growing effectiveness and the new knowledge of having played truant, having excelled in the improvement effect of /pruritus, and moreover excelling also in safety.

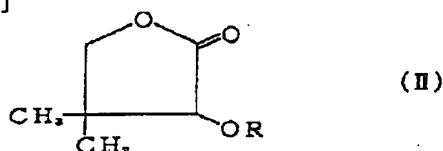
[0006]  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{X}$  (I)

(X expresses M, SM, or OM among a formula, and M expresses hydrogen, alkali metal, or alkaline earth metal.)

[0007] and as a result of inquiring further, this invention persons also acquired the new knowledge that the higher efficacy which was further superior to the above was done so, by using together the pantolactone which has the general formula (II) shown in a taurine / its analog (I) by the following-ization 2, and/or its derivative.

[0008]

[Formula 2]



(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアシル基を表わす。)

[0009] This invention is further completed at last based on these useful new knowledge as a result of research. Hereafter, this invention is explained in full detail.

[0010] the taurine shown by the general formula (I) which is the active principle of the head skin external preparations concerning this invention / its analog is known compounds, has also established the industrial process and can come to hand easily. For example, the taurine (2-aminoethanesulfonic acid: X=OH) is known for having a physiological function called a cholagogic operation, and a hypotaurine (2-aminoethansulfinic acid: X=H) is known as a precursor of a taurine, and it has anti-tyrosinase activity. Moreover, thiotaurine (2-aminoethane thiosulfonic acid: X=SH) is also illustrated as one of the compounds of a general formula (I).

[0011] Moreover, the derivative of a hypotaurine can be manufactured by making it react with fatty-acid chloride under existence of a base, using a hypotaurine as a raw material compound. The following compound is mentioned as the non-limiting example.

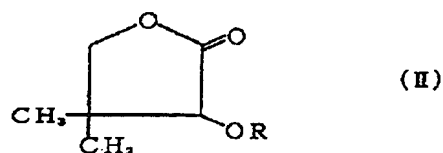
[0012] N-acetyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-propionyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-lauroyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-myristoyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-PAL MITOIRU-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-stearoyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-lauroyl-N-methyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-myristoyl-N-methyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-me -- oil-2-aminoethansulfinic acid sodium and N-RINORE oil-2-aminoethansulfinic acid sodium. N-linoleyl-2-aminoethansulfinic acid sodium. Alanine sulfinic-acid calcium. N-amidino-2-aminoethansulfinic acid.

[0013] In this invention, although the effectiveness which was excellent in the taurine (analog) shown by the above-mentioned general formula (I) one or by combining two or more and using this as an active principle is acquired, effectiveness can be further heightened for a pantolactone (derivative) one or by combining two or more and using together with a taurine (analog).

[0014] The pantolactone used together with a taurine (analog) in this invention and/or its derivative are the lactone molds of the pantoic acid which is the constituent of the pantothenic acid which has the general formula (II) shown by the following-ization 3, and is widely known as a vitamin. Therefore, there was no problem according to rank in safety, for example, the acute toxicity test in a rat was negative altogether, as a result of performing 2,000 or more mg/kg, an AMES trial, a skin primary stimulation test, and an eye membrane stimulation test in internal use. Moreover, a pantolactone is a synthetic material for pantothenic acid composition, is manufactured industrially now and can come to hand easily and cheaply.

[0015]

[Formula 3]



(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアシル基を表わす。)

[0016] The pantolactone is produced industrially and is easily available. Since this matter has asymmetrical carbon in the 2nd place, an optical isomer exists. Although the effectiveness concerning this invention is accepted in D-object, L-object, and DL-object, D-object exists in a natural product, the property is also known well and it is more desirable than the field of safety to

use D-object. However, since each of other isomers possesses the property as a hair growth stimulant, they can also fully use these isomers as an active principle of this invention, and this invention does not limit them only to a specific optical isomer.

[0017] In this invention, the others, the alkyl, and/or the acyl derivative of isolation can also be used as a compound of a general formula (II). [ pantolactone / (D-pantolactone, DL-pantolactone, L-pantolactone) ] What is necessary is just to manufacture these alkyl derivative and an acyl derivative according to a conventional method.

[0018] For example, as an alkyl derivative, a methyl-D(L)-pantolactone, a methyl-DL-pantolactone, an ethyl-D(L)-pantolactone, an ethyl-DL-pantolactone, and others are illustrated. Moreover, under existence of the third class amines, such as a trimethylamine and tributylamine, the acyl derivative of a pantolactone will be obtained, if a pantolactone and acyl halide are made to react by the non-aqueous solvent. Various kinds of pantolactone derivatives by this approach were compounded. Next, a typical compound is illustrated.

[0019] 1) A lauroyl-D-pantolactone 2 lauroyl-DL-pantolactone 3 lauroyl-L-pantolactone 4 myristoyl-D-pantolactone 5 myristoyl-DL-pantolactone 6 myristoyl-L-pantolactone 7 linoleyl-D-pantolactone 8) Linoleyl-DL-pantolactone 9 linoleyl-L-pantolactone 10 acetyl-D-pantolactone 11 acetyl-DL-pantolactone 12 acetyl-L-pantolactone 13 PENTA decanoyl-D-pantolactone 14 pen TADEKA Noil-DL-pantolactone 15 PENTA decanoyl-L-pantolactone 16 PAL MITOIRU-D-pantolactone 17 PAL MITOIRU-DL-pantolactone 18 PAL MITOIRU-L-pantolactone 19 palmityl-D-pantolactone [0020] The loadings of the active principle to the skin external preparations

concerning this invention are 0.1 - 5.0wt% more preferably that what is necessary is just 0.001 - 10.0wt% on the basis of a total amount. The drug effect component which usually suited the purpose of the hydrocarbons applied to skin external preparations, lows, fats and oils, ester, higher fatty acids, higher alcohol, a surfactant, a moisturizer, perfume, coloring matter, antiseptics, an anti-oxidant, an ultraviolet-rays defense agent, pH regulator, and this invention as other raw material components used with the skin external preparations of this invention is chosen suitably, and is adjusted. Furthermore, it can also use together with hair fostering of well-known official business, a hair-growing component, and a dandruff and a pruritus improvement component.

[0021] Moreover, the skin external preparations of this invention can be used by various pharmaceutical forms, and a hair tonic, a hair lotion, a hair cream, pomade, hair conditioner, a shampoo, a rinse, hair gel, hair Myst, hair foam, etc. are mentioned to it.

[0022] A usage does not differ from the case of the usual skin external preparations, what is necessary is just to carry out 2 - 3 times optimum dose spreading per day at the affected part in the usual case, although based also on the drug effect component to be used, and even when it is used as cosmetics, even if it uses it completely like the usual cosmetics, it does not cause inconvenience at all. Moreover, neither the side effect according to rank nor toxicity is also accepted so that a postscript may be carried out.

[0023] Hereafter, the example of a trial of this invention and an example are described.

[0024]

[The example 1 of a trial] About the evaluation matter (samples 1 and 2) which consists of combination shown in the following table 1, the hair-fostering effectiveness trial was performed by the animal experiment which uses a mouse. In addition, the quality of contrast which does not blend 2-aminoethyl sulfinic acid was used as control.

[0025]

[Table 1]  
表1 試料

試験例1の試料	エタノール	精製水	グリセリン	2-アミノエチル スルフィン酸
コントロール	40.0	45.0	5.0	0.0
サンプル1	40.0	44.9	5.0	0.1
サンプル2	40.0	44.8	5.0	0.2

[0026] The mouse with which the experiment was presented chose the thing of 5 weeks old with the ddY system male mouse. It is supposed that the first term hair growing starts in after the birth [ 32 ] - 36 everyday life, and goes a mouse into a resting phase in after the birth [ 55 ] - 58 everyday life. The mouse of 5 weeks old hits in early stages of growth of the second term exactly. The mouse used nine groups for every sample.

[0027] With a diameter of 1.5cm after carrying out hair clipping by hair clipper circularly, the depilating cream removed completely regions-of-back right and left of a mouse, respectively, and while applying to left-hand side the evaluation matter (sample 1.2) shown in Table 1 after neglect for one day once [ 1 ] per day, the quality of contrast (control) was applied to right-hand side. Both coverage could be 0.1ml.

[0028] The epilation of about 50 was carried out after two-week administration termination at random than the depilated part of each mouse, the speculum of the ten hair length was carried out to long order under one 10 times the scale factor of this for every mouse, and it measured using slide calipers. The obtained result was shown in the following table 2.

[0029]

[Table 2]

表2 サンプルのマウスの毛に対する育毛効果

サンプル No.	コントロール 部の毛長(mm)	処置部の毛長 (mm)	処置部-コントロール 部の毛長(mm)	有効動物数*
1	2.845±0.546	3.666±0.813	0.821±0.402	8/8
2	3.046±0.765	4.247±0.808	1.201±0.424	8/8

動物には薬物処理を2週間行なった。

\* 1匹の動物のコントロール部位の毛長(10本)と処置部位の毛長(10本)

の差に統計的に(t検定)有意差のあったものの匹数。

[0030] It became clear that this active principle had the outstanding hair-fostering facilitatory effect so that clearly from the above-mentioned result.

[0031]

[The example 2 of a trial] The growth / hair-fostering effectiveness trial by Homo sapiens was performed using the hair lotion which consists of a formula shown in the following table 3. In addition, combination of the example 1 of a comparison except 2-aminoethyl sulfinic acid was used from the above-mentioned formula as contrast.

[0032]

[Table 3]

表3 処方：ヘアローション

原 料	実施例1	比較例1
2-アミノエチルスルフィン酸	0.1	—
エタノール	30.0	30.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5	0.5
1,3-ブチレングリコール	8.0	8.0
アロエ抽出液	1.0	1.0
メチルパラベン	0.1	0.1
精製水	残 余	残 余

[0033] Hair growing by making 20 persons' panelist who appeals against thinning hair disease and a psoriasis use continuously the hair lotion shown in an example 1 for six months, and the hair-fostering effectiveness trial were carried out. Operation used the usual hair lotion operation and the approach of applying to two days and a head uniformly similarly. Evaluation was performed with the 1st month after the beginning of using in the 3rd month, and it measured how many candidates who sensed that the vellus hair and the terminal hair had increased increased in number. Moreover, I had myself reported also about an improvement of the condition of the scalp, or reduction of advancing generating at the time of test termination. The obtained result was shown in the following table 4.

[0034]

[Table 4]

表4 ヒトによる発毛・育毛試験結果

	うぶ毛を生じた		硬毛を生じた	
	実施例1	比較例1	実施例1	比較例1
1ヶ月	4名	0名	6名	1名
3ヶ月	8名	1名	14名	2名

[0035] Since the persons who produced the vellus hair, and the persons who produced the terminal hair were increasing in number to the hair lotion containing 2-aminoethyl sulfinic acid concerning this invention so that clearly from the above-mentioned result, the hair-growing effectiveness was accepted. Moreover, the condition of the scalp has also been improved and what notified reduction of advancing generating existed.

[0036]

[The example 3 of a trial] 10% (sodium-lauryl-sulfate water solution) water solution of activators was applied to several scalp of ten male panels for three days, and the scalp was made to produce a dandruff intentionally. Then, bis die spreading of the same hair lotion (example 1) as the formula of the example 2 of a trial was carried out, the condition of the scalp was measured five days after after initiation, and after making the scalp produce a dandruff, the improvement effect of a dandruff was evaluated as compared with the part which applied the above-mentioned hair lotion (however, formula of the example 1 of a comparison). The obtained result is shown in the following table 5.

[0037]

[Table 5]

## ヒトによるフケの改善効果

	実施例 1	比較例 1
フケの改善効果	◎	△

- ◎ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 80%以上  
 ○ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 50%以上～80%未満  
 △ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 30%以上～50%未満  
 × 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 30%未満

[0038] It was proved as a result of the actual clinical trial according [ that the improvement effect of the dandruff which was excellent with this hair lotion is done so ] to Homo sapiens so that clearly from the above-mentioned result.

[0039]

[The example 4 of a trial] 10% (sodium lauryl sulfate) water solution of activators was applied to several scalp of ten male panels for three days, and the scalp was made to produce pruritus intentionally. Then, bis die spreading of the same hair lotion (example 1) as the formula of the example 2 of a trial was carried out, the condition of the scalp was measured five days after initiation, and after making the scalp produce pruritus, the improvement effect of pruritus was evaluated as compared with the part which applied the above-mentioned hair lotion (however, formula of the example 1 of a comparison). The obtained result is shown in the following table 6.

[0040]

[Table 6]

## ヒトによるカユミの改善効果

	実施例 1	比較例 1
カユミの改善効果	◎	△

- ◎ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 80%以上  
 ○ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 50%以上～80%未満  
 △ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 30%以上～50%未満  
 × 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が 30%未満

[0041] It was proved as a result of the actual clinical trial according [ that the improvement effect of the pruritus which was excellent with this hair lotion is done so ] to Homo sapiens so that clearly from the above-mentioned result.

[0042] Hereafter, the example of this invention is described.

[0043]



	重量%
1 2-アミノエチルスルフィン酸	0.1
2 エタノール	30.0
3 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5
4 1, 3-ブチレングリコール	8.0
5 アロエ抽出液	1.0
6 メチルパラベン	0.1
7 精製水	残 余

[Example 1] : Hair lotion

(Process) 2-aminoethyl sulfinic acid, ethanol, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, 1, 3-butylene glycol, an aloe extract, and the methylparaben are dissolved and obtained to purified water.

[0044]

	重量%
1 2-アミノエチルチオスルホン酸	0.2
2 L-メントール	0.2
3 アロエ抽出液	1.0
4 エタノール	40.0
5 精製水	残 余

[Example 2] : Hair tonic

(Process) 2-aminoethyl thiosulfonic acid, L-menthol, an aloe extract, and ethanol are dissolved and obtained to purified water.

[0045]

[Example 3] : A hair tonic Weight % 1 2-aminoethyl thiosulfonic acid 0.01 2 2-aminoethyl sulfinic acid 0.1 3 D-pantolactone 0.1 4 Ethanol 40.0 5 Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 1.0 6 Purified water \*\* Complementary (process) 2-aminoethyl thiosulfonic acid, 2-aminoethyl sulfinic acid, D-pantolactone, ethanol, and polyoxyethylene hydrogenated castor oil are dissolved and obtained to purified water.

[0046]

[Example 4] : A hair tonic Weight % 1 2-aminoethyl thiosulfonic acid 0.01 2 2-aminoethyl sulfinic acid 0.1 3 DL-pantolactone 0.1 4 Sialid extract 0.5 5 Water-soluble PURASENTA 1.0 6 dl-alpha-tocopherol 0.2 7 Ethanol 40.0 8 Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 1.0 9 Purified water \*\* Complementary (process) To purified water, 2-aminoethyl thiosulfonic acid, 2-aminoethyl sulfinic acid, DL-pantolactone, a sialid extract, water-soluble placental extract, dl-alpha-tocopherol, ethanol, and polyoxyethylene hydrogenated castor oil are dissolved and obtained.

[0047]

[Example 5] : A dry shampoo Weight % 1 2-aminoethyl sulfinic acid 0.2 2 DL-pantolactone 0.1 3 Methylparaben 0.1 4 Mentha oil 0.05 5 Glycerol 0.5 6 Polyoxyethylene methyopolysiloxane copolymer 1.0 7 Purified water \*\* Complementary (process) 2-aminoethyl sulfinic acid, DL-pantolactone, methylparaben mentha oil, a glycerol, and a polyoxyethylene methyopolysiloxane copolymer are dissolved and obtained to purified water.

[0048]

[Example 6] : A dry shampoo Weight % 1 2-aminoethyl sulfinic acid 0.2 2 2-aminoethyl thiosulfonic acid 0.1 3 D-pantolactone 0.1 4 Methylparaben 0.1 5 Mentha oil 0.05 6 Glycerol 0.5 7 Polyoxyethylene methyopolysiloxane copolymer 1.0 8 \*\*\*\*\* Complementary (process) 2-aminoethyl sulfinic acid, 2-aminoethyl thiosulfonic acid, D-pantolactone, the methylparaben, mentha oil, a glycerol, and a polyoxyethylene methyopolysiloxane copolymer are dissolved and obtained to purified water.

[0049]

[Effect of the Invention] The hair growth effectiveness is shown in the hair-fostering trial which used the mouse, further, hair growing and the hair-fostering effectiveness are accepted, and the dermopathy by long-term continuous use is not accepted in the real use trial for people, but the head skin external preparations concerning this invention are excellent also in respect of safety. Moreover,

the head skin external preparations concerning this invention are a thing which played truant further, was effective also in prevention and/or the therapy of pruritus, and was excellent and which is skipped and a /pruritus improvement effect also does so. and -- moreover, a dandruff -- although the quality of an oxide (fault) of the sebum in the scalp is mentioned as a cause of /pruritus -- this scalp - the dandruff which these external preparations could control this and was excellent also from that result also about the quality of an oxide (fault) of fat -- a /pruritus improvement effect is acquired. When such outstanding effectiveness uses together the pantolactone shown by the general formula (II) not to mention being done so when the taurine shown by the general formula (I) and/or its analog are used as an active principle, and/or its derivative, the further excellent higher efficacy is done so.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

 CLAIMS
 

---

[Claim(s)]

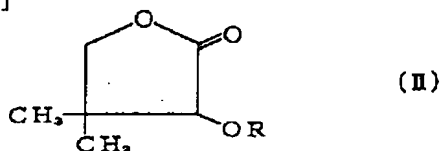
[Claim 1] Head skin external preparations characterized by containing the taurine shown by the following general formula (I), and/or its analog as an active principle.

$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{X}$  (I)

(X expresses M, SM, or OM among a formula, and M expresses hydrogen, alkali metal, or alkaline earth metal.)

[Claim 2] Head skin external preparations characterized by containing at least one kind of active principle among the pantolactone which has the general formula (II) indicated to be at least one kind of active principle by the following-ization 1 among the taurine shown by the general formula (I), and/or its analog, and/or its derivative.

[Formula 1]



(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアシル基を表わす。)

[Claim 3] head skin external preparations -- a hair-fostering operation, a keratosis improvement operation of the scalp, the pruritus of the scalp, and a dandruff -- an improvement operation and the scalp -- the head skin external preparations according to claim 1 or 2 characterized by being what has at least one operation of the oxidation (fault) depressant action of fat.

[Claim 4] Head skin external preparations given in any 1 term of claims 1-3 characterized by head skin external preparations being a charge of hair-growing makeup.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-292753

(43) 公開日 平成11年(1999)10月28日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	P I	
A 6 1 K	7/48	A 6 1 K	7/48
	7/00		7/00
			W
	7/06		C

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平10-117879	(71) 出願人	392033772 同和薬粧株式会社 東京都港区赤坂5丁目1番31号
(22) 出願日	平成10年(1998)4月14日	(71) 出願人	591222566 相互薬工株式会社 東京都千代田区大手町2丁目6番2号
		(72) 発明者	林田 元治 東京都清瀬市野塩4-89-1 リバーサイド ハイツ5-113
		(72) 発明者	越川 龍治 東京都北区田端新町1-4-2
		(72) 発明者	牧野 辰也 埼玉県新座市野火止6-16-23
		(74) 代理人	弁理士 戸田 親男

(54) 【発明の名称】 頭部皮膚外用剤

(57) 【要約】

【解決手段】 下記式で示されるタウリン（類縁体）を有効成分として含有することを特徴とする頭部皮膚外用剤。

$$H_2NCH_2CH_2SO_2X \quad (1)$$

(X: M, SM: OM; M: H, アルカリ(土)金属)

【効果】 すぐれた育毛効果のほか、カユミ/フケの改善効果が奏され、これらの効果はパントラクトン（誘導体）を併用することにより更に増強される。

(2)

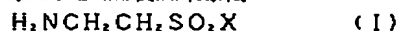
特開平11-292753

1

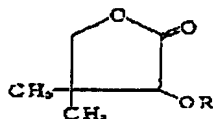
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で示されるタウリン及び／又はその類縁体を有効成分として含有することを特徴とする頭部皮膚外用剤。



(式中、XはM、SMあるいはOMを表わし、Mは水素又はアルカリ金属、あるいはアルカリ土類金属を表わす。\*)



(II)

(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアリル基を表わす。)

【請求項3】 頭部皮膚外用剤が、育毛作用、頭皮の角化異常改善作用、頭皮のカユミ、フケ改善作用、頭皮脂の(過)酸化抑制作用の少なくともひとつの作用を有するものであることを特徴とする請求項1又は2に記載の頭部皮膚外用剤。

【請求項4】 頭部皮膚外用剤が養毛化粧料であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の頭部皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

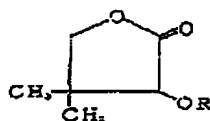
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、頭部皮膚外用剤に関するものであり、更に詳細には、育毛作用、頭皮の角化異常(フケ)の改善作用、頭皮のカユミ改善作用、また、カユミ/フケの一因ともなっている頭皮脂の(過)酸化物を抑制する作用を併せ持ち、且つ安全性の高いすぐれた頭部皮膚外用剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般的に脱毛症の詳細な発症メカニズムは未解明であるが、休止期毛の増加、毛包サイズの縮小、毛髪直径の減少等が指摘されている。又、頭皮の血管網の萎縮化や頭皮結合組織の変化も指摘されている。従って現在使用されている養毛料には、血行促進剤、細胞賦活剤、皮脂腺抑制剤、殺菌抗炎症剤、保湿剤、栄養供給剤などが複数配合されている程度である。そして、育毛効果及び／又は脱毛防止効果等の強力な養毛効果を示し、しかも安全性に優れた物質はいまだ開発されていないというのが現状である。

※



(II)

(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアリル基を表わす。)

【0009】本発明は、これらの有用新知見に基づき、更に研究の結果、遂に完成されたものである。以下、本

\*す。)

【請求項2】 一般式(I)で示されるタウリン及び／又はその類縁体のうち少なくとも1種類の有効成分と、下記化1で示される一般式(II)を有するパントラクトン及び／又はその誘導体のうち少なくとも1種類の有効成分とを含有することを特徴とする頭部皮膚外用剤。

【化1】

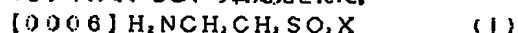
※【0003】ましてや、更にフケやカユミといった頭皮のトラブルを予防/治療することのできるフケ/カユミ改善作用も併有するすぐれた皮膚外用剤についても、満足すべきものは未だ得られていないのが現状である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記した技術の現状に鑑み、育毛効果、脱毛予防/治療効果のみでなく、フケやカユミの予防/治療効果にもすぐれ、しかも安全性の高い頭皮に適用するための皮膚外用剤を新たに開発する目的でなされたものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために各方面から検討した結果、下記一般式(I)で示されるタウリン及び／又はその類縁体が養毛効果、フケ/カユミの改善効果にすぐれ、しかも安全性にもすぐれているという新知見を得た。



(式中、XはM、SMあるいはOMを表わし、Mは水素又はアルカリ金属、あるいはアルカリ土類金属を表わす。)

【0007】そして更に検討した結果、本発明者らは、タウリン/その類縁体(I)に下記化2で示される一般式(II)を有するパントラクトン及び／又はその誘導体を併用することにより、上記よりも更にすぐれた著効が奏されるという新知見も得た。

【0008】

【化2】

発明について詳述する。

【0010】本発明に係る頭部皮膚外用剤の有効成分と

(3)

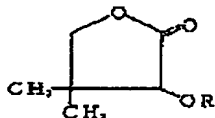
特開平11-292753

3

ある一般式(I)で示されるタウリン/その類縁体は、既知化合物であり、その工業的製法も確立しており、容易に入手できるものである。例えば、タウリン(2-アミノエタンスルホン酸:  $X=OH$ )は、胆汁分泌促進作用といった生体作用を有することで知られており、ヒポタウリン(2-アミノエタンスルフィン酸:  $X=H$ )は、タウリンの前駆物質として知られ、抗チロシナーゼ活性を有している。また、チオタウリン(2-アミノエタンチオスルホン酸:  $X=SH$ )も一般式(I)の化合物のひとつとして例示される。

【0011】また、ヒポタウリンの誘導体は、例えば、ヒポタウリンを原料化合物として用い、塩基の存在下、脂肪酸クロライドと反応させることによって製造することができる。その非限定例としては、次の化合物が挙げられる。

【0012】N-アセチル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-プロピオニル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-ラウロイル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-ミリスチル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-パルミトイル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-ステアロイル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-ラウロイル-N-メチル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-ミリスチル-N-メチル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-オレ\*



(II)

(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアシル基を表す。)

【0016】パントラクトンは、工業的に生産されており容易に入手可能である。この物質は2位に不斉炭素を有するため、光学異性体が存在する。本発明に係る効果はD-体、L-体、DL-体に認められるが、天然物中に存在するのはD-体であり、その性質も良く知られており、安全性の面よりD-体を用いるのが好ましい。しかしながら、他の異性体も、いずれも育毛料としての特性を具備しているため、これらの異性体も本発明の有効成分として充分に使用することができ、本発明は特定の光学異性体のみに限定するものではない。

【0017】本発明において、一般式(II)の化合物としては、遊離のパントラクトン(D-パントラクトン、DL-パントラクトン、L-パントラクトン)のほか、アルキル及び/又はアシル誘導体も使用することができる。これらアルキル誘導体、アシル誘導体は富法にしたがって製造すればよい。

【0018】例えば、アルキル誘導体としては、メチル-D(L)-パントラクトン、メチル-DL-パントラ

\*オイル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-リノレオイル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、N-リノレイル-2-アミノエタンスルフィン酸ナトリウム、アラニンスルフィン酸カルシウム、N-アミジノ-2-アミノエタンスルフィン酸。

【0013】本発明においては、上記した一般式(I)で示されるタウリン(類縁体)を1つ又は2つ以上組み合わせ、これを有効成分として使用することによりすぐれた効果が得られるが、更に、パントラクトン(誘導体)を1つ又は2つ以上組み合わせさせてタウリン(類縁体)と併用することにより、効果を更に高めることができる。

【0014】本発明においてタウリン(類縁体)と併用するパントラクトン及び/又はその誘導体は、下記化3で示される一般式(II)を有し、ビタミンとして広く知られているパントテン酸の構成成分であるパントイン酸のラクトン型である。したがって、安全性に格別の問題はなく、例えば、ラットに於ける急性毒性試験は経口投与では2,000mg/kg以上、AMES試験、皮膚一次刺激試験、眼粘膜刺激試験を行なった結果、全て陰性であった。又、パントラクトンはパントテン酸合成用の合成素材であり、現在工業的に製造されており、容易に安価に入手することが出来る。

【0015】

【化3】

クトン、エチル-D(L)-パントラクトン、エチル-DL-パントラクトンその他が例示される。また、パントラクトンのアシル誘導体は、トリメチルアミン、トリブチルアミン等の三級アミンの存在下、非水溶媒でパントラクトンとアシルハライドとを反応させれば得られる。この方法で各種のパントラクトン誘導体を合成した。次に代表的な化合物を例示する。

- 【0019】1) ラウロイル-D-パントラクトン  
2) ラウロイル-DL-パントラクトン  
3) ラウロイル-L-パントラクトン  
4) ミリスチル-D-パントラクトン  
5) ミリスチル-DL-パントラクトン  
6) ミリスチル-L-パントラクトン  
7) リノレイル-D-パントラクトン  
8) リノレイル-DL-パントラクトン  
9) リノレイル-L-パントラクトン  
10) アセチル-D-パントラクトン  
11) アセチル-DL-パントラクトン

(4)

特開平11-292753

5

- 12) アセチル-L-バントラクトン  
 13) ペンタデカノイル-D-バントラクトン  
 14) ペンタデカノイル-DL-バントラクトン  
 15) ペンタデカノイル-L-バントラクトン  
 16) パルミトイル-D-バントラクトン  
 17) パルミトイル-DL-バントラクトン  
 18) パルミトイル-L-バントラクトン  
 19) パルミチル-D-バントラクトン

【0020】本発明に係る皮膚外用剤への有効成分の配合量は総量を基準として0.001~10.0wt%であれば良く、より好ましくは0.1~5.0wt%である。本発明の皮膚外用剤に使用される他の原料成分としては、通常、皮膚外用剤に適用される炭化水素類、ロウ類、油脂類、エステル類、高級脂肪酸類、高級アルコール類、界面活性剤、保湿剤、香料、色素、防腐剤、抗酸化剤、紫外線防敵剤、pH調整剤および本発明の目的に合った薬効成分などが適宜選択され、調整される。更に公知公用の育毛、養毛成分、フケやカユミ改善成分と併用することもできる。

【0021】また、本発明の皮膚外用剤は、種々の剤型\*20

表1 試料

試験例1の試料	エタノール	精製水	グリセリン	2-アミノエチル スルフィン酸
コントロール	40.0	45.0	5.0	0.0
サンプル1	40.0	44.9	5.0	0.1
サンプル2	40.0	44.8	5.0	0.2

【0026】実験に供したマウスはd d Y系雄性マウスで5週令のものを選んだ。マウスは第一期発毛が生後32~36日頃より始まり、生後55~58日頃から休止期に入るとされている。5週令のマウスがちょうど第二期の成長初期にあたる。マウスは各サンプル毎に一群9匹を用いた。

【0027】マウスの背部左右をそれぞれ直径1.5cmの円形にバリカンで刈毛した後、除毛クリームで完全に除去し、1日放置後、表1に示す評価物質(サンプル

6

\*で使用でき、それには例えばヘアトリック、ヘアローション、ヘアクリーム、ボマード、ヘアコンディショナー、シャンプー、リンス、ヘアジェル、ヘアミスト、ヘアフォーム等が挙げられる。

【0022】使用法は、通常の皮膚外用剤の場合と異なるものではなくて、使用する薬効成分にもよるけれども、通常の場合患部に1日当り2~3回適量塗布すればよいし、化粧品として使用した場合でも、通常の化粧品と全く同様に使用しても何ら差し支えない。また、後記するように、格別の副作用や毒性も認められない。

【0023】以下、本発明の試験例、実施例について述べる。

【0024】

【試験例1】下記表1に示す配合からなる評価物質(サンプル1、2)について、マウスを用いる動物実験により育毛効果試験を行った。なお、2-アミノエチルスルフィン酸を配合しない対照物質をコントロールとして用いた。

【0025】

【表1】

1、2)を1日1回左側に塗布するとともに右側には対照物質(コントロール)を塗布した。塗布量はともに0.1mlとした。

【0028】2週間投与終了後、各マウスの除毛部よりアトランダムに約50本を抜毛し、各マウス毎に長い順に10本の毛長を10倍の倍率下に検鏡してノギスを用いて測定した。得られた結果を下記表2に示した。

【0029】

【表2】

(5)

特開平11-292753

7

8

表2 サンプルのマウスの毛に対する育毛効果

サンプル No.	コントロール 部の毛長(mm)	処置部の毛長 (mm)	処置部-コントロール 部の毛長(mm)	有効実験数*
1	2.845±0.548	3.866±0.813	0.831±0.402	8/8
2	3.046±0.765	4.247±0.808	1.201±0.474	8/8

動物には器血処置を2週間行った。

\*1匹の動物のコントロール部位の毛長(10本)と処置部位の毛長(10本)

の差に統計的に(t検定)有意差のなかったものを記載。

【0030】上記結果から明かなように、本有効成分はすぐれた育毛促進効果を有することが判明した。

【0031】

【試験例2】下記表3に示す処方からなるヘアローションを用いて、ヒトによる発育・育毛効果試験を行った。\*20

表3 処方：ヘアローション

\*なお、対照として、上記処方から2-アミノエチルスルフィン酸を除いた比較例1の配合を用いた。

【0032】

【表3】

原 料	実施例1	比較例1
2-アミノエチルスルフィン酸	0.1	—
エタノール	30.0	30.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5	0.5
1,3-ブチレングリコール	8.0	8.0
プロピレングリコール	1.0	1.0
メチルパラベン	0.1	0.1
精製水	残 余	残 余

【0033】薄毛症、脱毛症を訴える20名の被験者に実施例1に示すヘアローションを連続6ヶ月使用させることによる発毛、育毛効果試験を実施した。使用方法は通常のヘアローション使用方法と同様一日2回、頭部にまんべんなく塗布する方法を用いた。評価は使用開始後1ヶ月目と3ヶ月目に行い、うぶ毛、硬毛が増えてき

たと感じた対象者がどの程度増えたかを計測した。また、テスト終了時に頭皮の状態の改善やふけの発生の減少についても申告してもらった。得られた結果を下記表4に示した。

【0034】

【表4】



(5)

特開平11-292753

9

10

表4 ヒトによる発毛・育毛試験結果

	うぶ毛を生じた		硬毛を生じた	
	実施例1	比較例1	実施例1	比較例1
1ヶ月	4名	0名	6名	1名
3ヶ月	8名	1名	14名	2名

【0035】上記結果から明らかなように、本発明に係る2-アミノエチルスルフィン酸を含有するヘアローションには、うぶ毛を生じた人、硬毛を生じた人が増加していることから発毛効果が認められた。また、頭皮の状態も改善され、ふけの発生の減少を申告したものが存在した。

【0036】

【試験例3】男性パネル10人の頭皮数ヶ所に活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム水溶液）10%水溶液を3日＊ヒトによるフケの改善効果

＊間塗布して、故意に頭皮にフケを生じさせた。その後、試験例2の処方と同一のヘアローション（実施例1）を1日2回塗布し、開始後5日後に頭皮の状態を測定し、頭皮にフケを生じさせた後に上記ヘアローション（但し比較例1の処方）を塗布した部位と比較して、フケの改善効果を評価した。得られた結果を下記表5に示す。

【0037】

【表5】

	実施例1	比較例1
フケの改善効果	◎	△

◎ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が80%以上

○ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が50%以上～80%未満

△ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が30%以上～50%未満

× 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が30%未満

【0038】上記結果から明らかなように、本ヘアローションによりすぐれたフケの改善効果が奏されることが、ヒトによる実際の臨床試験の結果、立証された。

【0039】

【試験例4】男性パネル10人の頭皮数ヶ所に活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム）10%水溶液を3日間塗布して、故意に頭皮にカユミを生じさせた。その後、試験

例2の処方と同一のヘアローション（実施例1）を1日2回塗布し、開始5日後に頭皮の状態を測定し、頭皮にカユミを生じさせた後に上記ヘアローション（但し比較例1の処方）を塗布した部位と比較して、カユミの改善効果を評価した。得られた結果を下記表6に示す。

【0040】

【表6】

11

(7)

特開平11-292753

12

ヒトによるカユミの改善効果

	実施例1	比較例1
カユミの改善効果	◎	△

- ◎ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が80%以上  
 ○ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が50%以上～80%未満  
 △ 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が30%以上～50%未満  
 × 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が30%未満

【0041】上記結果から明らかなように、本ヘアローションによりすぐれたカユミの改善効果が奏されることが、ヒトによる実際の臨床試験の結果、立証された。

【0042】以下、本発明の実施例について述べる。

【0043】

【実施例1】：ヘアローション

	重量%
1 2-アミノエチルスルフィン酸	0.1
2 エタノール	30.0
3 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5
4 1,3-ブチレングリコール	8.0
5 アロエ抽出液	1.0
6 メチルパラベン	0.1
7 精製水	残 余

(製法) 精製水に2-アミノエチルスルフィン酸、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、1,3-ブチレングリコール、アロエ抽出液、メチルパラベンを\*

\*溶解して得る。

【0044】

【実施例2】：ヘアトニック

	重量%
20 1 2-アミノエチルチオスルホン酸	0.2
2 L-メントール	0.2
3 アロエ抽出液	1.0
4 エタノール	40.0
5 精製水	残 余

(製法) 精製水に2-アミノエチルチオスルホン酸、L-メントール、アロエ抽出液、エタノールを溶解して得る。

【0045】

【実施例3】：ヘアトニック

	重量%
1 2-アミノエチルチオスルホン酸	0.01
2 2-アミノエチルスルフィン酸	0.1
3 D-バントラクトン	0.1
4 エタノール	40.0
5 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.0
6 精製水	残 余

(製法) 精製水に2-アミノエチルチオスルホン酸、40%て得る。

2-アミノエチルスルフィン酸、D-バントラクトン、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を溶解し\*

【0046】

【実施例4】：ヘアトニック

	重量%
1 2-アミノエチルチオスルホン酸	0.01
2 2-アミノエチルスルフィン酸	0.1
3 DL-バントラクトン	0.1
4 センブリ抽出液	0.5
5 水溶性プラセンタ	1.0
6 d1-α-トコフェロール	0.2
7 エタノール	40.0

(8)		特開平11-292753
13		14
8 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.0	
9 精製水	残 余	
(製法) 精製水に2-アミノエチルチオスルホン酸、2-アミノエチルスルフィン酸、DL-パントラクトン、センブリ抽出液、水溶性ブラセンタエキス、dl-α-トコフェロール、エタノール、ポリオキシエチレン*		*硬化ヒマシ油を溶解して得る。 【0047】 【実施例5】：ドライシャンプー
		重量%
1 2-アミノエチルスルフィン酸		0.2
2 DL-パントラクトン		0.1
3 メチルバラベン		0.1
4 ハッカ油		0.05
5 グリセリン		0.5
6 ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体		1.0
7 精製水		残 余
(製法) 精製水に2-アミノエチルスルフィン酸、DL-パントラクトン、メチルバラベンハッカ油、グリセリン、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体*		*合体を溶解して得る。 【0048】 【実施例6】：ドライシャンプー
		重量%
1 2-アミノエチルスルフィン酸		0.2
2 2-アミノエチルチオスルホン酸		0.1
3 DL-パントラクトン		0.1
4 メチルバラベン		0.1
5 ハッカ油		0.05
6 グリセリン		0.5
7 ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体		1.0
8 精製水		残 余
(製法) 精製水に2-アミノエチルスルフィン酸、2-アミノエチルチオスルホン酸、DL-パントラクトン、メチルバラベン、ハッカ油、グリセリン、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体を溶解して得る。 【0049】 【発明の効果】本発明に係る頭皮外用剤は、マウスを用いた育毛試験において毛成長効果を示し、更に人を対象とした実使用試験において、発毛、育毛効果が認められ、長期連用による皮膚障害が認められず、安全性の点でも優れている。また、本発明に係る頭皮外用剤は、更にフケ、カユミの予防及び/又は治療にも有効であ		あって、すぐれたフケ/カユミ改善効果も奏するものである。そして、また、フケ/カユミの一因として頭皮における皮脂の(過)酸化物質が挙げられるが、この頭皮の(過)酸化物質についても、本外用剤は、これを抑制することができ、その結果からも、すぐれたフケ/カユミ改善効果が得られるのである。これらのすぐれた効果は、一般式(I)で示されるタウリン及び/又はその誘導体を有効成分として用いた場合に奏されることはもちろんのこと、一般式(II)で示されるパントラクトン及び/又はその誘導体を併用することにより更にすぐれた効果が奏される。